[Aus dem Pathologischen Institut der Mannheimer städtischen Krankenanstalten (Prosektor: Dr. Loeschcke).]

Bakteriologische Untersuchungsergebnisse der Mannheimer Ruhrepidemie Juli bis November 1917.

Inaugural-Dissertation

der

Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Ilse Lauber,
Medizinalpraktikantin

Mit 2 Figuren im Text

Eingereicht im Mai 1918.

Jena
Gustav Fischer
1920

Sonderabdruck aus dem
Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale. Bd. 84. 1920. Heft 3.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

In den ersten Julitagen 1917 traten in einem Stadtviertel mit gedrängtwohnender, ärmerer Bevölkerung nacheinander mehrere Fälle schwerer Ruhr auf. Als Erreger wurde der Shiga-Kruse-Bazillus festgestellt. Eine gemeinsame Quelle der Ansteckung konnte nicht nachgewiesen werden. Mannheim war bisher frei von gehäuft auftretender Ruhr; ab und zu wurden in den Vorjahren vereinzelte Fälle von leichter Ruhr beobachtet, die auf Infektion durch Flexner- und Y-Bazillen zurückzuführen waren.

Der 1. Fall von Shiga-Kruse-Ruhr wurde von uns Ende Juni, etwa 8 Tage vor den gehäuften späteren, bei einem zugereisten, alten Manne festgestellt. Er wohnte jedoch in einem anderen Stadtteil, und ein Zusammenhang zwischen ihm und den später Erkrankten war nicht nachzuweisen.

Gleichzeitig mit den ersten Ruhrfällen der Zivilbevölkerung wurde in unserem Krankenhause eine Reihe von Soldaten an leichter Ruhr behandelt mit Flexner-Bazillen als Erreger. Diese kleine Epidemie verlief anfangs unbeeinflußt von den Erkrankungen der Zivilpersonen; erst bei der weiteren Ausbreitung der Shiga-Kruse-Ruhr kamen auch solche Fälle vereinzelt unter den Soldaten vor.

Im Laufe des Juli häuften sich die Aufnahmen von Ruhrkranken rapid; am Ende des Monats war ihre Zahl auf 266 gestiegen. Zeichnete man die Wohnungen der Erkrankten im Mannheimer Stadtplan ein, so ergab sich, daß die Seuche von Haus zu Haus derselben Straße anfangs sich ausgebreitet hatte und von diesem ausgedehnteren Herd erst in andere Stadtviertel verschleppt wurde. Wir hatten es im Beginn also mit einer typischen, kettenförmigen Kontaktinfektion zu tun. Dieser Ausbreitungsmodus änderte sich bei weiterer Ausdehnung der Epidemie, die im August ihren Höhepunkt erreichte. Die gesamte innere Abteilung des Krankenhauses war fast ausschließlich mit Ruhrkranken belegt; da zeigte ein Blick auf den Stadtplan, in den neue Krankheitsherde eingezeichnet wurden, einen überraschenden Zusammenhang zwischen Ruhrsammelstelle und Ruhrverbreitung. Rings um das Krankenhaus nämlich, das inmitten der Stadt in bisher ruhrfreiem Viertel gelegen ist, tauchten nun in beträchtlicher Zahl neue, kleine Ruhrherde auf, trotzdem das Krankenhaus für Besucher gesperrt war. Es erkrankten Personen, die keinerlei Beziehungen zum Krankenhause hatten. Für diese neuen Herde fand sich nur eine Erklärung: Uebertragung der Krankheitserreger durch Fliegen. Der Verdacht der Verschleppung der Ruhrbazillen durch Fliegen findet sich überall in der Literatur ausgesprochen [1]). Selten hatte sich die Fliegenplage in Mannheim so un-

1) v. Starck, W., München. med. Wochenschr. 1916. S. 1793.

angenehm bemerkbar gemacht wie im vergangenen Sommer 1917 [1]). Fliegenschutz hatten nur wenige unserer Fenster. Die Möglichkeit der Fliegenübertragung prüfte ich auf Veranlassung von Direktor Volhard durch einen einfachen Versuch: im Kinderzimmer, wo die Fliegen reichlich Gelegenheit hatten, sich auf den Windeln und der Bettwäsche der schwerkranken Kinder mit ihren unzähligen Stühlen zu infizieren, wurde eine Fliege mit desinfizierten Händen gefangen. Wir ließen sie nach Entfernung der Flügel $^1/_2$ Std. lang bei Zimmertemperatur auf einer Drigalski-Platte umherkriechen; danach strich ich die von der Fliege infizierte Platte wie eine Stuhlplatte aus. Sie zeigte nach 24-stünd. Wachstum etwa $^1/_2$ Dutzend Shiga-Kruse-Kolonien neben anderen Stuhlbakterien. Diesen Versuch wiederholte ich noch 2mal mit positivem Erfolg und fand ihn nachträglich in der Literatur auch von anderen Beobachtern bestätigt [2]).

„Daß eine rein mechanische Uebertragung von Ruhrbazillen aus Ruhrfäzes durch Fliegen möglich ist, hat A. Auché gezeigt, der den bekannten Versuch von Ficker mit Ruhrbazillen wiederholte und so nachweisen konnte, daß Fliegen noch 6 Std., nachdem sie auf ruhrbazillenhaltigen Fäzes oder Reinkulturen von Ruhrbazillen gesessen hatten, lebensfähige Ruhrkeime an ihren Beinen und ihrem Rüssel hatten. Ebenso konnte Galli-Valerio an Fliegen, welche auf Ruhrfäzes gesessen hatten, die gleichen Ruhrbazillen nachweisen, die er bei den Kranken der betreffenden Epidemie gefunden hatte."

Für die Isolierung von Ruhrkranken ergibt sich also nach unseren Erfahrungen der Rat, möglichst freiliegende Gebäude zu benützen und sämtliche Fenster mit Fliegenschutz zu versehen. Beobachtet man nämlich, wie die Fliegen scharenweise auf allen erreichbaren Lebensmitteln sich niederlassen, wird man nach unseren und den zitierten Versuchen nicht mehr zweifeln an dem Kausalzusammenhang zwischen Ruhrfäzes-Fliegen-Lebensmitteln-oraler Infektion. Im Gegensatz zu Benecke (München. med. Wochenschr. 1917. S. 1277), der für einen analen Infektionsmodus eintritt, sind wir mit O. Lentz der Ansicht: „die Aufnahme der Ruhrbazillen seitens der Gesunden erfolgt wohl ausnahmslos per os. Wie Simon treffend bemerkt, handelt es sich bei der Ruhrinfektion im wahrsten Sinne des Wortes um eine „orale Kotinfektion". Als konkretes Beispiel einer oralen Infektion hat Loeschcke einen Fall gesehen, in dem eine Selbstinfektion per os mit einem Laboratoriumsstamm vorgenommen wurde, die eine schwere Ruhr zur Folge hatte.

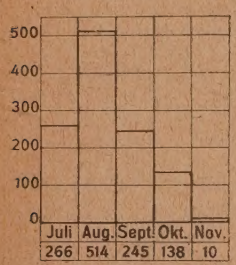

Fig. 1.

Im Laufe unserer Epidemie waren 1183 Personen teils als ruhrkrank, teils als nur ruhrverdächtig in das Krankenhaus eingewiesen worden. Die graphische Darstellung gibt die Verteilung der Krankenhausaufnahmen auf die einzelnen Monate an. Sie zeigt ein promptes Sinken der Krankenzahl gegen Anfang November. Er hat nur noch vereinzelte Fälle aufzuweisen. Dieses typisch rasche Erlöschen der Epidemie erklären wir uns aus dem Verschwinden der Fliegen bei Eintritt kühlerer Witterung. Eine gewisse Rolle mag dabei auch die mangelnde

1) Klemperer, G. und Dünner machten dieselben Beobachtungen für Berlin. (Ther. d. Gegenw. 1917. S. 313.)

2) Zitiert nach O. Lentz: Dysenterie. (Handb. f. path. Mikroorg. von Kolle und v. Wassermann. Bd. 3. Kap. XIII. S. 976.)

Krankheitsdisposition spielen, die in den heißen Sommermonaten durch mancherlei Darmstörungen sicher gegeben ist. Keinesfalls aber kommt die von manchen Autoren zur Erklärung herangezogene angebliche Kälteempfindlichkeit der Ruhrbazillen in Betracht, da die Ruhrbazillen gegen Kälte ziemlich resistent sind, wie wir später zeigen werden.

Zur bakteriologischen Untersuchung wurden dem Laboratorium 1041 Stühle und 833 Blutproben zugewiesen.

Einige technische Bemerkungen zur Stuhluntersuchung sind vorauszuschicken. Nachdem anfangs die Ergebnisse zahlreicher Stuhluntersuchungen recht unbefriedigend waren, entnahm ich auf Rat von Herrn Direktor Volhard persönlich die Stuhlproben auf den einzelnen Abteilungen, um sie sofort nach der Entnahme zu verarbeiten. Der Unterschied in den Resultaten war auffallend und bestimmte uns, die Methode des „Stuhlsammelns“ während der ganzen Epidemie beizubehalten. R. Hamburger (Berlin. klin. Wochenschr. 1917. S. 555) machte dieselben Erfahrungen, und schreibt über die Aenderung der Stuhlbearbeitung: „sie wirkte, wie das ‚Sesam öffne dich‘“. Zur Kultur benutzten wir ausschließlich Drigalski-Agar; vom Kristallviolettzusatz sah ich, nachdem wir ihn anfangs vermieden hatten, keinerlei Beeinträchtigung des Wachstums oder der Differenzierung. Um Agar möglichst zu sparen, wurde in jedem Falle für die 1. Platte regenerierter Nährboden nach den Angaben Baerthleins verwendet (München. med. Wochenschr. 1917. S. 465) und auf seine Empfehlung seither für alle in Betracht kommenden Zwecke Fleischbrühe nach Hottingers Verfahren, nach dem aus 1 kg Fleisch 20 l Nährbouillon hergestellt werden können (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 67. S. 205).

Die Platten, die täglich frisch gegossen wurden, trockneten wir kurze Zeit im Brutschrank. Im Deckel der 1. Platte — falls er genug Kondenswasser enthielt, sonst in wenig Kochsalzlösung — wurde eine blutig-schleimige Flocke des Ruhrstuhls gründlich ausgewaschen, danach auf den Platten verteilt. Wir kamen mit 2 Platten von normalem ($8^1/_2$ cm) Durchmesser für jeden Stuhl aus und erhielten mustergültige Isolierung der Kolonien dadurch, daß wir das Ausstreichröhrchen[1]) ganz kurz im Deckel der 2. Platte hin und herlaufen ließen, also den Deckel an Stelle der sonst üblichen mittleren Platte benutzten.

Von den 1041 untersuchten Stühlen stammten 177 von Patienten, die klinisch keine Ruhrerscheinungen zeigten. Aus den übrigen 864 Stuhlproben wurde 323mal der Shiga-Kruse-Bazillus gezüchtet; in 47 Fällen fand sich ein Stäbchen, das wir nach der Lentzschen Einteilung als Flexner-Bazillus bezeichneten.

Bazillenbefund	Zahl der Fälle	Proz.
Shiga-Kruse	323	37
Flexner	47	5
Zusammen	370	43
negativ	494	
Gesamtzahl	864	

1) Ein kleines Reagenzglas wird in einem größeren sterilisiert; die Kuppe des ersteren dient zum Ausstreichen, wobei Röhrchen und Platte gedreht werden. Nach Benutzung Versenken in Sublimat! Für jeden neuen Fall wird also ein frisches, sicher steriles Ausstreichröhrchen benutzt. Diese Methode lernte ich im Hyg. Inst. d. Univ. Frankfurt a. M. (Prof. M. Neisser) kennen.

Es unterschied sich von Shiga-Kruse-Bazillen durch die Agglutination mit spezifischem Serum; im Kulturverfahren durch die Fähigkeit, Indol zu bilden, endlich durch Säurebildung auf Mannit- und Maltoseplatten.

Fast in allen positiven Fällen waren die Ruhrbazillen massenhaft gewachsen; häufig fanden sie sich in Reinkultur auf den Platten. Auf diese massenhafte Bazillenausscheidung in den ersten Krankheitstagen führt Th. Fürst die starke Ausbreitung der Seuche zurück (München. med. Wochenschr. 1917. S. 693). Unsere Stühle stammten in weitaus überwiegender Zahl aus den 10 ersten Krankheitstagen. Aus diesen günstigen Untersuchungsbedingungen erklären sich die einigermaßen befriedigenden Ergebnisse, die 42 Proz. positiver Stuhlbefunde im Verhältnis zu den Resultaten anderer Untersucher darstellen[1]). Den Bedürfnissen der Klinik jedoch genügen diese Stuhlbefunde nicht, besonders, wenn bei einer Epidemie mit verschiedenen Erregern auf Grund der bakteriologischen Diagnose eine spezifische Serumtherapie bestimmt werden soll; denn klinisch Shiga-Kruse-Ruhr von Flexner-Infektionen zu unterscheiden, war nicht möglich. Wohl verliefen die bakteriologisch festgestellten Flexner-Fälle meist leicht, aber denselben gutartigen Verlauf zeigten auch zahlreiche Shiga-Infektionen.

Für die mangelhaften Stuhlresultate finden wir in der Literatur zweierlei Erklärungen. Ein Teil der Autoren schiebt die Mißerfolge auf eine vorhergehende medikamentöse Behandlung. Die durch die Therapie angenommene Schädigung der Ruhrbazillen kommt jedoch für uns kaum in Betracht, da wir meist vor Einleitung der Therapie Stuhl entnehmen konnten. Weit verbreitet ist die andere Ansicht (M. Matthes, München. med. Wochenschr. 1915. S. 1545, Benecke, Ibid. 1917. No. 39), nach der die Ruhrbazillen außerhalb des Körpers infolge Wärmemangels rasch absterben und so dem Nachweis entgehen sollen (W. v. Starck, München. med. Wochenschr. 1916. S. 1733). Einige Autoren schlagen mit Rücksicht darauf vor, den Transport von Stuhlproben in thermosflaschenähnlichen Gefäßen vorzunehmen. Beweise für die den Ruhrstühlen zur Last gelegte Kälteempfindlichkeit fand ich nirgends angeführt. Ich kam bei der Prüfung dieser Frage an 12 Stühlen zu entgegengesetzten Anschauungen.

Die Versuchsanordnung war sehr einfach: Die ruhrverdächtigen, blutig-schleimigen Stühle wurden, nachdem eine Flocke sofort zur Untersuchung gekommen war, in 3 sterile Reagenzgläser verteilt. Dabei wurde darauf geachtet, daß jede der 3 Proben genug von der serösen Flüssigkeit mitbekam, die die Hauptmasse der Ruhrstühle ausmacht, um vor Austrocknung geschützt zu sein. Eins der Röhrchen wurde bei Zimmertemperatur aufbewahrt, das 2. kam in den Brut-, das 3. in den Eisschrank. Nach 24 Std. wurden von den 3 Proben Drigalski-Platten angelegt. Sofort nach ihrer Verarbeitung gab ich die Stühle wieder an ihren bestimmten Platz zurück, um sie jedesmal nach Verlauf von 24 Std. aufs neue zu untersuchen. Die Zusammenstellung der Resultate scheint mir einen nicht zu übersehenden Gegenbeweis zu erbringen gegen die Anschauung, die Abkühlung der Stühle trage Schuld am raschen Absterben der Ruhrbazillen.

Im Gegenteil vertrugen die 11 daraufhin untersuchten Stühle Eisschranktemperatur ausgezeichnet mehrere Tage lang; in den 6 ersten

1) Vgl. Friedemann, U., Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 68.

Beobachtungstagen fanden sich nur in 2 Proben keine Ruhrbazillen. Es kam mir nicht darauf an, Grenzwerte festzustellen; stammt doch der späteste positive Befund vom 10. Beobachtungstag! Und zwar fanden sich Ruhrbazillen — es handelte sich jedesmal um den Typus Shiga-Kruse — massenhaft in den 4 ersten Tagen, meist in Reinkultur; erst vom 5. Tage an wurden sie spärlicher. Dieselbe Beobachtung relativer Resistenz gegen Kälte macht Vincent, der nach O. Lentz[1]) schreibt: „Niedrige Temperaturen verzögern das Absterben der Ruhrbazillen".

Nach tagelangem Stehen bei Zimmertemperatur wurden 9 Stühle untersucht. 3 davon waren nach 24-stünd. Stehen negativ; bei weiteren 3 Stühlen fanden sich nach dieser Zeit noch Ruhrbazillen. Beim 7. Stuhl waren nach 2-tägigem, und beim 8. und 9. Stuhl noch nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur Ruhrbazillen gewachsen.

Die schlechtesten Ergebnisse hat die Beobachtung bei Brutschrankaufbewahrung aufzuweisen. Von 9 untersuchten Stuhlproben der 12 Ausgangsstühle, die bei frischer Verarbeitung sämtlich positiven Befund ergaben, konnten in 5 Fällen nach 24-stünd. Stehen bei 37° Ruhrbazillen nicht mehr nachgewiesen werden. In 2 Proben dagegen fanden sich nach 1 Tag noch Shiga-Bazillen; in 2 weiteren Stühlen waren sie nach 2-tägigem Aufenthalt im Brutschrank noch gewachsen. Die Beobachtung der Stühle bei Brutschrank- und Zimmertemperatur wurde erst bei eindeutig negativem Befund aufgegeben.

Ein bestimmter Zusammenhang war bei dieser Art des Vergleiches ersichtlich zwischen dem Verschwinden der Ruhrbazillen und dem Auftreten des Proteus; er erklärt die Mißerfolge der Stuhlkonservierung bei erhöhter Temperatur einigermaßen. In 3 von den bebrüteten Stühlen trat der Proteus nach 24 Std. in Reinkultur auf; 5mal war er nach 1 Tag neben Shiga-Kruse-Bazillen und nach 2 Tagen rein gewachsen; einmal erschien er erst nach 3-tägiger Aufbewahrung des Stuhls bei 37° in Reinkultur. Es sei ausdrücklich betont, daß der Proteus den Shiga-Kruse-Bazillus nicht einfach überwuchert hatte im wörtlichen Sinn, also die ganze Platte etwa mit schmierigem Belag überzogen hätte. Seine Kolonien waren vielmehr gut isoliert, teils scharfrandig gewachsen, teils mit feinen Ausläufern, auf den ersten Blick mit Dysenteriebazillen leicht zu verwechseln. Vom Shiga-Kuse-Bazillus unterschied sich der Proteus durch ein tieferes, klareres Blau, vor allem durch seinen sehr charakteristischen, süßlich-fauligen Geruch. Ruhrserum agglutinierte ihn nicht. Loeffler-Serum wurde von ihm verflüssigt, Traubenzucker von einigen Stämmen vergoren, von anderen nicht angegriffen. Milchzucker ließ er unverändert, in Lackmusmolke bildet er Säure, Milch brachte er nicht zur Gerinnung.

Fassen wir das Ergebnis der bei verschiedenen Temperaturen gehaltenen Stuhlproben zusammen, so finden wir — cum grano salis — auf der einen Seite, bei Aufbewahrung der Stühle im Eisschrank Ruhrbazillen in Reinkultur, auf der anderen Seite, bei 37°, Proteus in Reinkultur. Die Beobachtung der Stühle bei Zimmertemperatur können wir bei dieser Gegenüberstellung vernachlässigen, weil sich ihre Resultate je nach der herrschenden Tagestemperatur nach der einen oder anderen Seite neigen werden. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Befundes mag ein Blick auf die mehrere Tage alten Stühle bei-

---

1) Lentz, O., Dysenterie, Handb. f. path. Mikroorg. Bd. 3. Kap. XIII. S. 919 u. 920.

tragen. Im Eisschrank hielten sich die Proben unverändert im Vergleich zu den frischen Stühlen, fast geruchlos wie diese. Dagegen waren die Stuhlproben nach dem Aufenthalt im Brutschrank sämtlich in eine homogene, schmutzig-graue Brühe umgewandelt mit außerordentlich üblem, fauligem Geruch. Ihre Reaktion war stark alkalisch, doch fanden wir auch frische Stühle und ebenso die „Eisstühle" alkalisch. Ich vermute, M. Gieszcýkiewicz (Med. Klin. 1915. S. 1184) hatte solche, nicht mehr frische, Stühle vor sich, die durch Wärme beeinflußt waren, da er schreibt: „bei schweren und langdauernden Fällen fanden sich häufig neben den Ruhrbakterien Bazillen aus der Proteus-Gruppe im Stuhl. Solche Stühle waren stinkend." Es sei in diesem Zusammenhang gestattet, an die stark fauligen, stinkenden Stühle bei Darmparalyse zu erinnern und die Frage zu streifen, ob bei ihrem Zustandekommen der Proteus unter den für ihn günstigen Bedingungen der Kotstauung eine gewisse Rolle spielt.

Eine Erklärung des Befundes:

	37°	faule Stühle	Proteus
und	Eisschrank	gut konservierte Stühle	Ruhrbazillen

bei gleicher Herkunft der Proben muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben. Vor allem ist dabei wohl auf die Frage der Reaktion der Stühle, die mit quantitativen Methoden exakt geprüft werden müßte, großes Gewicht zu legen. Auch müßte untersucht werden, ob die fermentative Fähigkeit des Proteus bei der Verdrängung der Ruhrbazillen eine Rolle spielt, und endlich ist an die Möglichkeit einer Antikörperwirkung im Stuhl zu denken, die bei 37° ihre optimalen Bedingungen finden würde.

Für die Praxis der Stuhleinsendung aber muß nach den Resultaten der Eis- und Brutschrankstühle für längere Transportzeiten kühle Verpackung, und, wo sofortige Verarbeitung nicht möglich ist, Aufbewahrung im Eisschrank empfohlen werden.

Wo die Stuhluntersuchung versagte, wurde die Agglutinationsprobe mit Patientenserum zur Sicherung der Diagnose herangezogen. Bei der Agglutination von Ruhrbazillen spielt der Alkaleszenzgrad des Agars, der zu ihrer Züchtung verwendet wird, eine große Rolle. Auf nicht genügend alkalischem Agar wachsen die Dysenteriebazillen spröde und geben in Kochsalz keine homogene Aufschwemmung; vielmehr zeigen sie Neigung zur Zusammenballung und bieten so schon beim Zusatz der Kultur zum Kochsalz das Bild grobflockiger Agglutination. Um solche Zwischenfälle zu vermeiden und um Zeit zu sparen, arbeiteten wir ausnahmslos mit Bouillonmischkulturen. Mit 5 frisch gezüchteten Shiga-Kruse-Stämmen beimpften wir ein Bouillonkölbchen von 200 ccm Inhalt, ein 2. Kölbchen mit 5 Flexner-Stämmen. Nach 24-stünd. Wachstum bei 37° wurden die Bouillonkulturen mit je 2 ccm einer 40-proz. Formollösung versetzt und blieben danach noch 48 Std. im Brutschrank. Jede frisch angesetzte Mischkultur — sie reichte etwa 1 Woche aus — wurde mit Testserum auf Agglutination vor der Verwendung geprüft. Sie zeigte keinerlei Unterschied gegen Kochsalzaufschwemmung frischer Kulturen. Sämtliche Agglutinationen setzten wir im Reagenzglas an in Verdünnungen 1 : 40—1 : 640, wobei auf je 0,5 ccm der Serumverdünnung 0,5 ccm Mischbouillon kamen. Nach 20—24-stünd. Aufenthalt bei 37° wurden die Resultate makroskopisch abgelesen. Nach

Paltauf[1]) verläuft die Ruhragglutination langsam, sie ist bei Shiga-Kruse nach Haendel erst nach 24 Std. beendet. Positiv werteten wir nur deutlich grobflockige Agglutination, und zwar von der Verdünnung 1 : 80 an.

Unter den 833 eingesandten Blutproben agglutinierten die Sera 413mal Shiga-Kruse-Bazillen, 72mal Flexner-Bazillen. Die Reaktion war in 348 Fällen negativ. 441 Blutuntersuchungen wurden zur Ergänzung der Stuhlresultate vorgenommen, die übrigen 392 stammen von Patienten, deren Stuhl nicht untersucht worden war. In 155 Fällen wurde durch die Blutprobe der vorausgegangene Bazillenbefund bestätigt. 154mal ergab bei negativem Stuhlbefund erst die Blutuntersuchung eine bakteriologische Diagnose, und 103 Sera waren negativ, wo auch die Stuhluntersuchung keine Bazillen hatte nachweisen können. Dagegen zeigten 29 Patienten mit positivem Bazillenbefund im Stuhl negativen Widal.

In manchen diesen Fällen hätte vielleicht eine wiederholte Blutuntersuchung noch positiven Widal ergeben, wie nach später zu schildernden Beobachtungen über zeitliche Schwankungen in der Agglutination anzunehmen ist.

Die Verteilung der positiven Resultate auf die verschiedenen Krankheitstage ist für einen Teil der Fälle aus folgender Tabelle ersichtlich:

Krankheitstag	Serumverdünnung				Summe		Negativ	
	80	160	320	640[2])				
						Proz.		Proz.
3.—6.	17	6	2	1	26	5,2	57	11,6
7.—10.	28	25	28	5	86	17,5	70	14,7
11.—15.	17	31	13	7	68	13,8	40	8,1
16.—20.	13	13	20	4	50	10,2	15	3,0
21.—30.	12	14	17	4	47	9,5	7	1,4
31.—80.	4	8	5	1	18	3,6	7	1,4
Summe 491	91	97	85	22	295		196	

Sie umfaßt 491 Sera, bei denen mir die Krankheitstage bekannt waren. A priori nahmen wir an, der Widal sei von der 2. Woche an positiv zu erwarten. Ein kleiner Teil der Patientensera agglutinierte aber bereits in den ersten 6 Krankheitstagen. Diesen früh agglutinierenden 26 Fällen stehen 11 Sera einer späteren Zusammenstellung gegenüber, die in den 6 ersten Krankheitstagen negativ waren, in der 2. und 3. Woche aber positive Reaktion gaben. In die 2. Krankheitswoche fällt nach unserer Tabelle der Hauptanteil der untersuchten Blutproben, infolgedessen finden sich hier die günstigsten Befunde, die demnach nur relativ gewertet werden können.

Die Frage, wie der Agglutinationstiter desselben Patienten im Laufe der Zeit sich verhält, wurde an einer Reihe von 50 Kranken untersucht. Ihr Serumprüften wir 2—3mal, manchmal 4 und 5mal, in kleineren oder größeren Zwischenräumen:

gleichbleibenden Titer zeigten 3 Patienten zwischen 18. und 70. Tag
ansteigenden „ „ 24 „ „ 4. „ 43. „
sinkenden „ „ 23 „ „ 8. „ 53. „

1) Paltauf, R., Die Agglutination. (Handb. d. path. Mikroorg. Bd. 2, 1. Kap. 6. S. 553.)

2) Die Verdünnung 1 : 640 wurde erst etwa in der 2. Hälfte der Epidemie angesetzt.

Aus dieser Beobachtungsreihe stammen die oben angeführten 11 Sera mit negativem Widal in den ersten 6 Tagen, der in der 2. und 3. Woche positiv wurde. In der 2. Woche waren noch negativ 6 Sera, die später

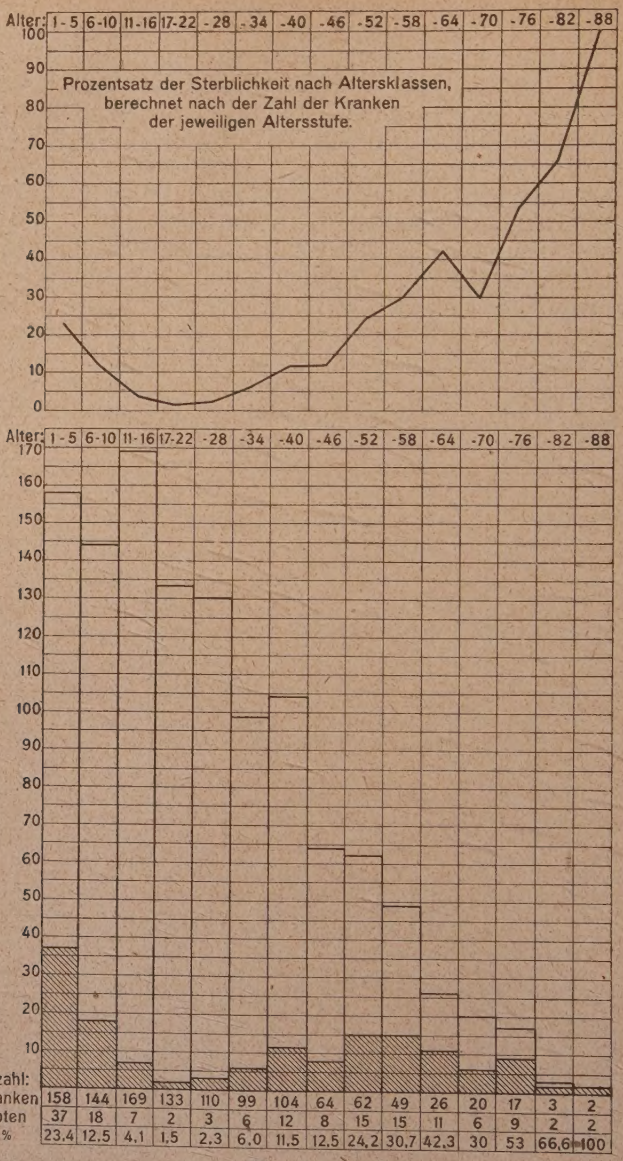

Fig. 2.

erst positiven Widal zeigten. Andererseits wurde unter den absteigenden Titern ein Serum bereits am 15. Tage negativ, das am 9. Tag Ruhrbazillen bis 1 : 640, am 12. Tage noch bis 1 : 160 agglutiniert hatte. Ein anderes Serum mit positivem Widal am 17. und 21. Krankheitstag war bereits am 23. Tage negativ.

Unsere Beobachtungen lassen also für das Auftreten und Verschwinden der Ruhragglutinine keinerlei Gesetzmäßigkeiten erkennen. Ihre individuellen Schwankungen machen es empfehlenswert, sich mit einmaliger Blutuntersuchung nicht zu begnügen, sondern bei negativem Widal in der 1. Krankheitswoche die Reaktion in der 2. event. 3. Woche zu wiederholen.

Ebensowenig konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Agglutinationstiters und dem klinischen Verlauf beobachtet werden. Schwer verlaufende Fälle zeigten bald hohen Agglutinationswert, bald niederen; bei leichten Erkrankungen waren Fälle mit stark positivem Widal zu finden, andere mit geringer Agglutination. Prognostisch ist also dem Ruhrwidal keinerlei Bedeutung beizumessen und eine quantitative Wertung des Agglutinationstiters bei der Ruhr kann für die Praxis nicht in Betracht kommen. Doch wird der Wert der Reaktion dadurch nicht beeinträchtigt. Sie hat sich uns auch zur Unterscheidung der säurebildenden Ruhrerreger vom Shiga-Kruse-Bazillus durchaus bewährt.

Der Agglutinationstiter wurde durch passive Immunisierung, auch mit großen Serumgaben, nach unserer Erfahrung nicht beeinflußt. Es bleibt noch zu erwähnen, daß wir bei Gesunden die Agglutinationsprobe stets negativ fanden, so daß wir keinen Grund haben, an ihrer Spezifität zu zweifeln, solange man nur grobkörnige Agglutination berücksichtigt.

Auf Agglutination untersuchte ich auch einen Teil der Leichensera, für deren Ueberlassung ich Herrn Prosektor Dr. Loeschcke zu großem Dank verpflichtet bin. Sein Sektionsmaterial umfaßt 153 Fälle. Die Sterblichkeit von 12,9 Proz. mag als Beweis gelten für die Schwere unserer Epidemie. Aus folgender graphischer Darstellung ist der Anteil der verschiedenen Altersstufen an den Todesfällen zu ersehen und sein Verhältnis zu der Krankenzahl desselben Alters.

Die absolut größte Sterbeziffer erreichte nach ihr das Kindesalter bis zum 5. Lebensjahr. Aber verglichen mit der Zahl der am Leben gebliebenen Kinder ergibt sich ein Prozentsatz, der hinter dem der höheren Altersklassen zurückbleibt. Die beste Prognose ist für das mittlere Alter bis zur Hälfte der 40er Jahre zu stellen. Vom 46. Jahr an aufwärts zeigte die Kurve (Fig. 2) der „relativen“ Sterblichkeit einen steilen, nur einmal bei 65—70 Jahren unterbrochenen, Anstieg. Unter 121 Verstorbenen, bei denen die angewandte Therapie bekannt war, waren 58 mit Serum behandelt worden, und zwar mit Dosen von 60—200 ccm. 63 der 121 zum Exitus gekommenen Patienten mit bekannter Therapie hatten kein Serum bekommen. Ueber den Wert der Serumtherapie Schlüsse zu ziehen, gestatten diese Zahlen nicht. Wie mir von den Klinikern bekannt ist, gelangten auch sie im Verlauf der Epidemie nicht zu einem unbedingt gültigen Urteil in der Serumfrage. Doch glauben sie, von der Serumanwendung bestimmt Erfolg gesehen zu haben in Fällen, bei denen es sofort nach Erscheinen der ersten Krankheitszeichen gegeben wurde.

Die Obduktion ergab bei 30 Proz. der Todesfälle Komplikationen. 32mal waren sie von seiten der Lungen, der Nieren oder des Bauchfells zur Ruhr hinzugetreten; in 14 Fällen hatten sich bereits vorher mit irgendwelchen Leiden behaftete Personen mit Ruhr infiziert. Der Tod trat in der überwiegenden Zahl der Sterbefälle innerhalb der 3 ersten

Wochen ein, nach der 4. Krankheitswoche nur in 3,3 Proz. sämtlicher Todesfälle.

Bei einem Teil der Verstorbenen war der Erreger bereits während des Lebens festgestellt worden; bei den übrigen der untersuchten Leichen stellte der Widal, mit wenigen Ausnahmen, den Shiga-Kruse-Bazillus nachträglich als Erreger fest. Nur 2 Todesfälle waren auf Flexner-Infektionen zurückzuführen; bei einem Patienten hatten wir während des Lebens Flexner-Bazillen im Stuhl gefunden, im anderen Falle agglutinierte das Leichenserum Flexner-Bazillen.

Wir setzten 79mal mit Leichenserum Agglutinationsproben an. Darunter fanden wir 13 negative bei typischen pathologischen Darmveränderungen. Für 7 dieser 13 Fälle mag der Todestermin für den Nachweis der Agglutinine zu früh gewesen sein, für 1 zu spät. Die übrigen 5 bestätigen die auch bei Lebenden gemachte Erfahrung, daß ein kleiner Prozentsatz sicher an Ruhr Erkrankter keine Agglutinationsreaktion gibt. Nur in 15 Fällen stehen uns Resultate zur Verfügung, wo wir vor und nach dem Tode des Patienten Agglutinationen ansetzten; eine Gegenüberstellung der Titer intra vitam und post mortem zeigt 5mal eine Uebereinstimmung der beiden, in 7 Fällen ein Sinken nach dem Tode, 3mal ein Ansteigen.

Diese kleine Beobachtungsreihe erlaubt keine bindenden Schlüsse zu ziehen, eher ermutigt sie dazu, jede Gesetzmäßigkeit zu leugnen.

Um Einblick in das Vorkommen von Agglutininen in anderen Körperflüssigkeiten als im Blutserum zu gewinnen, untersuchte ich auf Veranlassung von Herrn Dr. Loeschcke bei einer Reihe von Leichen neben dem Blut auch Peritoneal- und Pleuraexsudat, Perikard- und Cerebrospinalflüssigkeit, in 2 Fällen außerdem Kammerwasser, in 1 Fall Oedemflüssigkeit, in einem eiweißhaltigen Urin, der postmortal der Blase entnommen war.

Krankheitstag	Titer im Leben		Titer p. mort.	Todestag	Zeitliche Differenz	
5.	0	<	320	9.	4 Tage	<
9.	40	<	0	41.	35 „	>
6.	160	=	160	13.	4 „	=
11.	160	>	20	17.	6 „	>
12.	320	>	320	20.	8 „	=
13.	160	=	160	29.	16 „	=
13.	160	>	40	21.	8 „	>
13.	40	>	0	18.	5 „	>
14.	80	<	160	41.	27 „	<
16.	320	=	160	36.	20 „	>
16.	0	<	80	25.	9 „	<
19.	160	<	80	29.	10 „	>
19.	80	<	320	21.	3 „	<
28.	160	=	160	41.	13 „	=
36.	320	=	320	41.	5 „	=

= unveränderter Titer, > sinkender Titer, < steigender Titer.

Die Untersuchungsergebnisse sind in folgender Tabelle (S. 13) zusammengestellt.

Mit Ausnahme von 1 Falle, der Flexner-Bazillen agglutinierte, handelt es sich überall um Shiga-Kruse-Agglutinationen. Als positiv wurde auch hier nur deutlich grobflockige Zusammenballung bezeichnet; die Technik war die oben geschilderte.

Krankheitstag	Blut	Periton.	Perikard	Pleura	Lumbal	Kammerwasser	
2.	80	—	0	—	—	—	
3.	0	0	—	—	—	—	
4.	0	—	0	—	—	—	
5.	160	20	0	—	0	—	
6.	640	160	0	40	0	—	
6.	160	80	0	—	0	—	
7.	40	—	0	—	—	—	
7.	160	—	0	—	0	—	
8.	640	640	0	—	—	—	
8.	40	**160**	0	—	—	—	
9.	640	320	0	—	0	—	
9.	320	320	0	—	—	—	
10.	40	0	0	—	—	—	
10.	160	**320**	0	—	0	—	
10.	—	640	160	—	0	20	
15.	640	320	—	—	—	—	
17.	20	**320**	40	—	—	—	
19.	80	40	0	40	0	—	
36.	160	**320**	20	160	0	—	
41.	320	320	0	320		—	Oedemflüssig 20, Urin 20
41.	160	80	—	20	0	—	
41.	80	0	—	—	—	—	
47.	160	—	0	—	—	—	
75.	80	80	0	—	0	0	
?	160	160	0	—	0	—	
?	160	160	—	—	—	—	
?	320	**640**	0	—	0	—	
?	40	0	—	—	—	—	

Ueberraschend wirkt in unserer Tabelle die Verschiedenheit des Titers in den einzelnen Flüssigkeiten; ganz besonders auffallen aber muß die in manchen Fällen stärkere Agglutinationskraft des peritonealen Exsudats im Verhältnis zu der des Blutserums. Eine Erklärung dieses Befundes muß systematischer Untersuchung vorbehalten bleiben.

Ein absolutes Fehlen von Agglutinationsstoffen in der Lumbalflüssigkeit wäre in Parallele zu setzen mit Leschkes und Pincussohns Beobachtung, die einen Uebertritt von Fermenten aus dem Blut in den Liquor nie feststellen konnten (Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 8). Systematische Tierversuche wären wohl geeignet, die Frage nach dem Verhalten der Agglutinine in sämtlichen Körperflüssigkeiten zu klären; leider mußte ich sie mir bisher versagen, wie auch die Untersuchung unseres Materials auf alle übrigen Schutzstoffe aus äußeren Gründen unterbleiben mußte.

Anfänglich glaubte ich, in dem verschieden hohen Eiweißgehalt der entzündlichen und nicht-entzündlichen Ex- und Transsudate die Ursache ihres verschiedenen Agglutinationstiters suchen zu müssen; doch sprach dagegen die Beobachtung, daß eitrige, stark eiweißhaltige Exsudate schlecht agglutinierten im Verhältnis zu weniger eiweißreichen.

Nach der Untersuchung von Ex- und Transsudaten lag es sehr nahe, das unmittelbare Reaktionsprodukt der Infektion, die schleimig-serösen Darmabsonderungen selbst auf Anwesenheit von Agglutininen zu prüfen. Nach kurzem Stehen im Eisschrank setzte sich aus den Stuhlproben

meist über den Flocken des Bodensatzes klare, serös-schleimige Flüssigkeit ab, die ich an Stelle des Serums beim Widal verwendete. Kontrollen mit Stuhl-Kochsalzverdünnung und Kultur-Kochsalzverdünnung waren immer einwandfrei klar. Eine Reihe von 24 frischen Stühlen untersuchte ich nach dieser sehr primitiven Methode. Die Ergebnisse können durchaus keinen Anspruch auf Eindeutigkeit erheben, so daß ich von ihrer Veröffentlichung absehen kann. Bedenklich muß vor allem das unsterile Material machen, mit dem ich zu arbeiten hatte. Um diesem Mißstand abzuhelfen, filtrierte ich die Stühle erst durch Nutschen, danach durch Berkefeld-Kerzen und erhielt so eine klare, keimfreie Flüssigkeit, die jedoch die Fähigkeit zu agglutinieren vollkommen verloren hatte. Für diese Resultate möchte ich die durch die Filtration bedingte Aenderung in der Eiweißstruktur der schleimig-serösen Stuhlmassen verantwortlich machen, muß aber den Beweis für diese Auffassung späteren Versuchen überlassen. Für Meerschweinchen war das Filtrat bei intraperitonealer Injektion nicht giftig, das Tier zeigte keinerlei Reaktion auf die Impfung; ebensowenig reagierte ein Hund auf direkte Einspritzung eines solchen Stuhlfiltrats ins Coecum nach Laparotomie (Loeschcke).

Ob man durch chemische Mittel ohne Schädigung der in Frage stehenden Schutzstoffe zu sterilem Stuhlmaterial gelangen kann, muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben. Die Frage: ist eine örtliche Schutzreaktion am Angriffspunkt der Schädigung nachweisbar? wird sich freilich mit der Untersuchung sämtlicher in Betracht kommender Immunkörper beschäftigen müssen. Der Nachweis der Agglutination lag für den Anfang seiner einfachen Technik wegen nahe. Die äußeren Umstände waren unseren Absichten insofern ungünstig, als wir auf der Höhe der Epidemie unser reiches Material aus Zeitmangel nicht zu Versuchszwecken ausnützen konnten, dagegen ohne Stuhlmaterial waren, als wissenschaftliche Fragen hätten bearbeitet werden können. Im Tierversuch den oben gestellten Fragen nachzugehen, verbot der Mangel an Tieren.

Zusammenfassung.

1) In 42 Proz. der 864 Stuhlproben ergab die bakteriologische Untersuchung positive Resultate, davon in 37 Proz. Shiga-Kruse-Bazillen, in 5 Proz. Flexner-Bazillen.

2) Für die Ausbreitung der Ruhr ist die Uebertragung durch Fliegen mitverantwortlich zu machen und zu bekämpfen.

3) Es empfiehlt sich für längerdauernden Transport ruhrverdächtiger Stühle kühle Verpackung und, wo sofortige Verarbeitung nicht möglich ist, Aufbewahrung im Eisschrank; aus solchen Stühlen ließen sich noch nach 6—10 Tage langem Stehen bei Eisschranktemperatur Ruhrbazillen nachweisen, während sie bei Aufbewahrung bei Brutschrank- und Zimmertemperatur früher verschwanden und an ihrer Stelle sich Proteus fand.

4) Zur Ergänzung der Stuhluntersuchungen hat sich uns der Ruhrwidal bewährt, der nur bei grobflockiger Agglutination als positiv betrachtet wurde. Doch ist sein negativer Ausfall nicht als unbedingt beweisend anzusehen. So hatten wir in 3,4 Proz. der 833 Blutproben

negativen Widal bei positivem Bazillenbefund im Stuhl; ferner agglutinierten 13 Leichensera unter den untersuchten 79 Todesfällen Ruhrbazillen nicht, trotz typischer pathologischer Darmveränderungen. Im zeitlichen Ablauf der Agglutinationsbildung ließen sich Gesetzmäßigkeiten nicht erkennen. Schwankungen im Verlauf der Agglutinationskurve machen es empfehlenswert, bei negativem Widal in der 1. Krankheitswoche die Reaktion in der 2. event. 3. Woche zu wiederholen.

5) Das Peritonealexsudat von Ruhrleichen, die nach dem 8. Krankheitstage gestorben waren, gab in einigen Fällen einen höheren Agglutinationstiter als das Leichenblutserum desselben Falles. Einen andern Titer als das Blutserum zeigten auch meist die übrigen daraufhin untersuchten Ex- und Transsudate der Leichen.

Herrn Prosektor Dr. Loeschcke bin ich für sein lebhaftes Interesse an dieser Arbeit und für seine wertvollen Anregungen zu großem Dank verpflichtet, ebenso danke ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. Herm. Kossel, Heidelberg, für die Uebernahme des Referates.

Lebenslauf.

Als Tochter des Regierungsbaumeisters Gustav Lauber und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Gerbel, wurde ich am 22. Jan. 1892 zu Landau, Pfalz, geboren. Ich besuchte das Mannheimer Karl-Friedrichs-Gymnasium und erhielt an dieser Anstalt im Herbst 1912 das Reifezeugnis.

Während der ersten sechs Semester war ich an der Universität Heidelberg immatrikuliert, wo ich im Februar 1915 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im 7., 8. und 9. Semester studierte ich an der Universität Berlin, kehrte danach nach Heidelberg zurück und bestand dort im April 1918 die ärztliche Prüfung.